

VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Resflor vet. injektioneste, liuos naudoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1 ml sisältää:

Vaikuttavat aineet:

Florfenikoli	300,0 mg
Fluniksiini (fluniksiinimeglumiinina)	16,5 mg

Apuaineet

Propyleeniglykoli (antimikrobinen säilytysaine) E1520	150 mg
--	--------

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas liuos, vaaleankeltaisesta oljenväriseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji

Nauta

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Kuumeisten hengitystieinfektioiden hoitoon, kun taudin aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* ja *Histophilus somni*.

4.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää aikuisille siitoseläimiksi tarkoitetuille sonneille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on maksa- ja munuaissairauksia.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa on vaara mahasuolikanavan verenvuodolle tai eläimille, joilla on verenvuototaipumus.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on sydänsairauksia.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Valmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittelyyn. Jos tämä ei ole mahdollista, tulee käytön perustua paikalliseen (alueelliseen, tilakohtaiseen) tietoon kohdebakteerin herkkyudesta. Viralliset ja paikalliset mikrobilääkkeiden käyttöä koskevat suositukset on otettava huomioon valmistetta käytettäessä.

Valmisteyhteenvetoon vastainen käyttö voi lisätä florfenikolille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä. Vältä lääkkeen käyttämistä eläimille, jotka kärsivät kuivumisesta, hypovolemiaa tai liian alhaisesta verenpaineesta, sillä munuaistoksisuuden vaara voi tällöin suurentua. Vältä lääkkeen antamista samanaikaisesti muiden mahdollisesti munuaistoksisten lääkeaineiden kanssa.

Toistuvassa päivittäisessä käytössä juottovasikoilla on todettu juoksumahan syöpymiä. Valmistetta tulee käyttää varoen tämän ikäisillä vasikoilla.

Valmisteen turvallisuutta ei ole tutkittu 3 viikon ikäisillä tai sitä nuoremmilla vasikoilla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Huolellisuutta tulee noudattaa vahinkoinjektion välttämiseksi.

Pese kädet lääkkeen käsittelyn jälkeen.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä propyleeniglykolille ja polyetyleeniglykolille, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu hyvin harvoin valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Nämä reaktiot voivat olla kuolemaan johtavia.

Valmisteen annostelu ihonalaisesti saattaa aiheuttaa injeksiokohdan turvotusta, joka on havaittavissa 2–3 vuorokauden kuluttua injektion antamisesta. Injektiokohdan turvotus kestää noin 15–36 vuorokautta injektion antamisesta. Turvotukseen voi liittyä vähäistä tai lievää ihonalaista ärsytystä. Ainoastaan muutamissa tapauksissa havaittiin ärsytystä myös injeksiokohdan alaisessa lihaksessa.

56 vuorokauden kuluttua lääkevalmisteen antamisesta ei havaittu lihaskaurioita, jotka olisivat vaatineet vaurioalueen poistamista ruhosta teurastuksen yhteydessä.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, laktation tai muninnan aikana

Florfenikolin vaikutusta nautan lisääntymiskykyyn ei ole selvitetty, sen vaikutusta tiineyteen tai laktatioon ei myöskään ole tutkittu. Tämän vuoksi lääkevalmistetta tulee käyttää ainoastaan hoidosta vastaavan eläinlääkärin tekemän hyöty/haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö muiden voimakkaasti proteiineihin sitoutuvien lääkeaineiden kanssa saattaa aiheuttaa kilpailua fluniksiiniin sitoutumisesta ja johtaa toksisiin vaikutuksiin. Muiden anti-inflammatoristen valmisteiden käyttö ennen Resflor-hoitoa saattaa lisätä tai voimistaa haittavaikutuksia. Tämän vuoksi muiden anti-inflammatoristen valmisteiden annosta tulee olla kulunut vähintään 24 tuntia ennen tämän valmisteen antoa. Hoitovapaan jakson pituuden määrittämisessä tulee kuitenkin ottaa huomioon aikaisemmin käytettyjen lääkevalmisteiden farmakokineettiset ominaisuudet. Lääkevalmistetta ei saa antaa samanaikaisesti muiden tulehduskipulääkkeiden tai glukokortikosteroidien kanssa. Kortikosteroidit voivat pahentaa mahasuolikanavan haavaumia eläimillä, jotka saavat tulehduskipulääkkeitä.

4.9 Annostus ja antotapa

40 mg/kg florfenikolia ja 2,2 mg/kg fluniksiinia (2 ml/15 kg) annetaan ihonalaisena kertainjektiona. Yhteen kohtaan injisoitavan annoksen tilavuus ei saa ylittää 10 ml.

Eläimet suositellaan hoitamaan taudin varhaisvaiheessa. Hoitovaste tulee arvioida 48 tuntia injektion antamisen jälkeen. Resflorin tulehdusreaktiota vähentävä aine, fluniksiini, voi peittää bakteerien heikkoa vastetta florfenikolille injektiota seuraavien ensimmäisten 24 tunnin aikana. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät, tai sairaus uusiutuu, lääkitys pitää vaihtaa toiseen antibioottiin ja sitä tulee jatkaa, kunnes kliiniset oireet ovat hävinneet.

Injektio tulee antaa vain kaulan alueelle.

Pyyhi injektiopullon korkki ennen jokaista lääkeannoksen vetämistä ruiskuun. Käytä kuivaa steriiliä neulaa ja ruiskua.

Oikean annoksen varmistamiseksi paino on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään aliannostus.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Kohde-eläinlajeilla tehdyssä yliannostuskimaksessa kolme kertaa normaalia pidemmän hoitojakson aikana rehun kulutuksen havaittiin vähenevän ryhmissä, jotka saivat 3–5 kertaa suositusannosta suuremman annoksen. Elopainon laskua havaittiin ryhmässä, joka sai 5-kertaisen yliannoksen (seurauksena alentuneesta rehun kulutuksesta). Vähentynyttä veden kulutusta havaittiin ryhmässä, joka sai 5-kertaisen yliannoksen. Kudosärsytyksen määrä lisääntyi injektioitavan määrän suurentuessa. Kolme kertaa normaalia pidemmän hoitojakson aikana havaittiin annosvasteisesti juoksumahan syöpymiä ja haavaumia.

4.11 Varoaika

Teurastus: 46 vuorokautta.

Maito: Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi. Ei saa käyttää laktation tai ummessaolon aikana. Ei saa käyttää kahden kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antibioottien yhdistelmä, fenikolit
ATCvet-koodi: QJ01BA99

5.1 Farmakodynamiikka

Florfenikoli on synteettinen, laajakirjainen antibiootti, joka tehoaa useimpiin kotieläimistä eristettyihin grampositiivisiin ja gramnegatiivisiin bakteereihin. Florfenikoli estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla ja sen vaikutus on bakteriostaattinen. Laboratoriotutkimukset ovat osoittaneet, että yleisimmät nautojen hengitystieinfektioita aiheuttavat bakteerit, kuten *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni* ovat sille herkkiä.

Florfenikolia pidetään vaikutukseltaan bakteriostaattisena, mutta *in vitro* tutkimukset ovat osoittaneet florfenikolilla olevan bakterisidistä vaikutusta *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* ja *Histophilus somni* -bakteereita vastaan.

Florfenikolin bakterisidisen vaikutuksen havaittiin olevan olennaisesti ajasta riippuvaista kolmea kohdepatogeenia vastaan lukuun ottamatta todennäköistä poikkeusta, *H. somni* -bakteeria, jota vastaan vaikutuksen havaittiin olevan pitoisuudesta riippuvaista.

Florfenikolin herkkyysseurantaohjelmassa (vuosina 2000–2003) kerättiin yhteensä 487 *M. haemolytica*, 522 *P. multocida* ja 25 *H. somni* -bakteerieristystä. MIC-arvot olivat *M. haemolytica*-bakteerille välillä <0,12 ja 2 mikrog/ml (MIC₉₀= 1 mikrog/ml), *P. multocida*-bakteerille välillä <0,12 ja 2 mikrog/ml (MIC₉₀= 0,5 mikrog/ml) ja *H. somni*-bakteerille välillä 0,12 ja 0,5 mikrog/ml.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standard Institute) asettamat raja-arvot naudan hengitystiepatogeenille ovat seuraavat:

Patogeeni	Florfenikolin pitoisuus kiekossa (mikrog)	Halkaisija (mm)			MIC (mikrog/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>H. somni</i>	30	≥ 19	15-18	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8

CLSI ei ole standardisoinut vakiintuneita raja-arvoja tai viljelytekniikoita *Mycoplasma bovis* -bakteerille. Vaikka *Mycoplasma bovis* -patogeenikuorma pienenee eläinlääkkeellä hoitamisen jälkeen, *Mycoplasma bovis* ei välttämättä poistu keuhkoista kokonaan.

Ainoat tunnetut kloramfenikoliresistenssiä aiheuttavat mekanismit, joilla tiedetään olevan kliinistä merkitystä, ovat CAT-välitteinen inaktivaatio ja takaisinvirtauspumpun aiheuttama resistenssi. Näistä ainoastaan jotkut takaisinvirtauspumpuvälitteiset resistenssit voisivat myös aiheuttaa resistenssiä florfenikolille ja täten vaikuttaa florfenikolin käyttöön eläimille. Florfenikolilla on raportoitu harvoissa tapauksissa resistenssiä kohdepatogeenia vastaan takaisinvirtauspumpuun ja *floR*-geenin esiintymiseen liittyen.

Fluniksiinimeglumiini on steroideihin kuulumaton tulehduskipulääke, jolla on kipua vähentävä ja kuumetta alentava vaikutus.

Fluniksiinimeglumiini on reversiibeli, ei-selektiivinen syklo-oksigenaasientsyymin estäjä (sekä COX 1-että COX 2-muotoa), joka estää arakidonihapon muuntumisen syklisiksi endoperoksiedeiksi. Tämän seurauksena eikosanoidien, jotka ovat tärkeitä välittäjäaineita tulehdusreaktioissa aiheuttaen kuumetta,

kipua ja kudostulehdusta, synteesi estyy. Arakidonihapon muuntumisen eston lisäksi fluniksiini myös estää tromboksaanin tuotantoa. Tromboksaania vapautuu veren hyytymisreaktiossa ja sillä on voimakas aggregaatiota aiheuttava ja verisuonia supistava vaikutus. Fluniksiinin kuumetta alentava vaikutus perustuu prostaglandiini E₂-synteesin estoon hypotalamuksessa. Vaikka fluniksiinilla ei ole suoraa vaikutusta endotoksiineihin niiden muodostumisen jälkeen, se vähentää prostaglandiinien tuotantoa ja näin ollen myös monia prostaglandiinien aiheuttamia reaktioita. Prostaglandiinit ovat yksi osatekijä endotoksiinisokin kehittämisessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Ihonalaisesti annettu suositeltu florfenikoliannos 40 mg/kg säilytti tehokkaan pitoisuuden naudan plasmassa yli MIC₉₀-arvon 1 mikrog/ml noin 50 tuntia ja yli MIC₉₀-arvon 2 mikrog/ml noin 36 tuntia. Enimmäispitoisuus plasmassa (C_{max}), noin 9,9 mikrog/ml, saavutettiin noin 8 tunnin (T_{max}) kuluttua annoksen antamisesta.

Ihonalaisen antamisen jälkeen suositellulla fluniksiiniannoksella 2,2 mg/kg huippupitoisuus plasmassa, 2,8 mikrog/ml, saavutettiin tunnin kuluttua.

Florfenikoli sitoutuu proteiineihin noin 20 % ja fluniksiini > 99 %. Florfenikolia poistuu virtsaan noin 68 % ja ulosteisiin noin 8 %. Fluniksiinia poistuu virtsaan noin 34 % ja ulosteisiin noin 57 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E1520)
N-metyyli-2-pyrrolidoni
Sitruunahappo, vedetön
Polyetyleeniglykoli 300 (Makrogoli 300)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 28 vuorokautta

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei saa säilyttää yli 25 °C lämpötilassa.
Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

- 100 ml ja 250 ml.
- Lasiampulli, tyyppi I, bromobytyylisulkija ja alumiinikansi.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Intervet International B.V.
Wim de Körverstraat 35
NL-5831 AN Boxmeer
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23260

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.7.2010 / 6.1.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Resflor vet. injektionsvätska, lösning för nötkreatur

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiva substanser:

Florfenikol	300,0 mg
Flunixin (som flunixinmeglumin)	16,5 mg

Hjälpämnen

Propylenglykol (antimikrobiellt konserveringsmedel)	
E1520	150 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.
Klar ljusgul eller halmfärgad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Behandling av luftvägsinfektioner med feber som förorsakas av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* och *Histophilus somni*.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte på fullvuxna tjurar som ska användas i avel.

Använd inte på djur med lever- eller njursvikt.

Använd inte om risk för blödningar i magtarmkanalen föreligger eller på djur som har en blödningstendens.

Använd inte på djur med hjärtsjukdomar.

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Inga.

4.5 Särs kilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särs kilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av läkemedlet bör baseras på resistensbestämning av bakterien som är isolerad från djuret. Om detta inte är möjligt, ska användningen baseras på den lokala (regionala/gårdsspecifika) informationen om målbakteriens känslighet. Vid användning av läkemedlet ska hänsyn tas till de officiella och lokala riktlinjerna för användning av antimikrobiella medel.

Användning av läkemedlet på ett sätt som avviker från anvisningarna i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier som är resistent mot florfenikol. Undvik att använda läkemedlet på djur som lider av uttorkning, hypovolemi eller onormalt lågt blodtryck, emedan risken för njurtoxicitet då kan öka. Undvik att administrera läkemedlet samtidigt med andra potentiellt njurtoxiska läkemedel.

I upprepat dagligt bruk har erosioner i löpmagen upptäckts hos kalvar som inte utvecklat idisslarförmåga. Läkemedlet bör användas med försiktighet till kalvar i denna ålder.

Läkemedlets säkerhet har inte undersökts på kalvar som är 3 veckor gamla eller yngre än detta.

Särs kilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Var försiktig för att undvika oavsiktlig självinjektion.

Tvätta händerna efter hanteringen av läkemedlet.

Personer som är överkänsliga för propylenglykol och polyetylen glykol ska undvika kontakt med det veterinärmedicinska läkemedlet.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Anafylaktiska reaktioner har rapporterats mycket sällan i uppföljning efter att produkten har introducerats på marknaden. Dessa reaktioner kan vara fatale.

Subkutan applicering av läkemedlet kan åstadkomma en svullnad vid injektionsstället, som kan palperas 2–3 dagar efter injektionen. Svullnaden vid injektionsstället varar mellan 15–36 dagar efter injektionen. Kliniskt ses detta som en minimal till mild irritation i subcutis. Endast i ett fåtal fall kunde en irritation i underliggande muskelvävnad skönjas.

Femtiosex dygn efter administrering av läkemedlet sågs inga sådana muskelförändringar som man vid slakt hade behövt avlägsna.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Florfenikolets effekt på nötkreaturs reproduktion, dräktighet och laktation har inte utvärderats. Därför ska detta läkemedel endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av andra substanser med hög bindning till proteiner kan konkurrera med flunixin om bindning vilket kan leda till toxiska effekter. Tidigare behandling med andra anti-inflammatoriska medel kan medföra ytterligare eller allvarligare biverkningar och således bör man efter sådana läkemedel hålla en behandlingsfri period på minst 24 timmar innan behandlingen med Resflor påbörjas. Den behandlingsfria tiden bör emellertid beakta de farmakokinetiska egenskaperna hos de tidigare använda läkemedlen.

Läkemedlet bör inte administreras samtidigt med andra anti-inflammatoriska medel eller glukokortikoider. Kortikosteroider kan förvärra sårigheter i magtarmkanalen på djur som behandlas med antiinflammatoriska smärtstillande läkemedel.

4.9 Dosering och administreringsätt

40 mg/kg florfenikol och 2,2 mg/kg flunixin (2 ml/15 kg kroppsvikt) ges som en subkutan injektion. Volymen för det läkemedel som injiceras på ett ställe bör inte överstiga 10 ml.

Det rekommenderas att djuren behandlas i ett tidigt skede av sjukdomen. Behandlingsgensvaret bör uppskattas 48 timmar efter injektionen. Den inflammationshämmande komponenten i Resflor, flunixin, kan maskera en dålig bakteriologisk respons mot florfenikol under de första 24 timmarna efter injektionen. Om de kliniska symtomen på luftvägssjukdomen fortsätter eller tilltar, eller om sjukdomen återkommer bör man byta behandling mot ett annat antibiotikum och fortsätta behandlingen tills de kliniska symtomen försvinner.

Injektionen bör endast ges på halsområdet.

Flaskans kork bör rengöras innan varje dos läkemedel dras in i sprutan. Använd endast torra och sterila nålar och sprutor.

För att säkra rätt dos och undvika underdosering är det viktigt att bestämma kroppsvikten så noga som möjligt.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

I överdosstudier på djur i målgruppen med en tre gånger längre behandlingstid än normalt kunde en nedsatt foderåtgång observeras hos djur som fick en 3–5 gånger högre dos än normaldos. En nedgång i kroppsvikten kunde observeras i gruppen med fem gånger större dosering (en följd av det nedsatta foderintaget). I gruppen med fem gånger större dos kunde ett nedsatt vattenintag observeras. Mängden vävnadsirritation ökade när injektionsvolymen ökade.

Under en behandlingstid som var tre gånger längre än normalt upptäcktes dosberoende erosioner och sår i löpmagen.

4.11 Karenstid(er)

Kött och slaktbiprodukter: 46 dygn.

Mjolk: Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjolk för humankonsumtion. Bör ej användas under laktationen eller sintiden. Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjolk för humankonsumtion inom 2 månader före förväntad nedkomst.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, amfenikoler, kombinationer
ATCvet-kod: QJ01BA99

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Florfenikol är ett syntetiskt bredspektrumantibiotikum som är effektivt mot de flesta grampositiva och gramnegativa bakterier som isolerats från husdjur. Florfenikol hämmar bakteriers proteinsyntes på ribosomnivå och dess effekt är bakteriostatisk. Laborierstudier har visat att de vanligaste bakterierna som orsakar luftvägsinfektioner hos nötkreatur, såsom *Mycoplasma bovis*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*, är känsliga för florfenikol.

Florfenikol anses vara bakteriostatiskt, men *in vitro*-studier har visat att det har baktericida effekter på bakterierna *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* och *Histophilus somni*.

Florfenikols baktericida effekt observerades vara väsentligen tidsberoende mot tre målpatogener, med det sannolika undantaget, bakterien *H. somni*, mot vilken effekten konstaterades vara koncentrationsberoende.

I programmet för känslighetsuppföljning av florfenikol (åren 2000–2003) insamlades totalt 487 bakterieisolat av *M. haemolytica*, 522 bakterieisolat av *P. multocida* och 25 bakterieisolat av *H. somni*. MIC-värdena för bakterierna var följande: *M. haemolytica* mellan < 0,12 och 2 mikrog/ml (MIC₉₀ = 1 mikrog/ml), *P. multocida* mellan < 0,12 och 2 mikrog/ml (MIC₉₀ = 0,5 mikrog/ml) och *H. somni* mellan 0,12 och 0,5 mikrog/ml.

CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute) har fastställt gränsvärden för luftvägspatogener hos nötkreatur enligt följande:

Patogen	Koncentration av florfenikol i tabletten (diskdiffusion) (mikrog)	Diameter (mm)			MIC (mikrog/ml)		
		S	I	R	S	I	R
<i>M. haemolytica</i> <i>P. multocida</i> <i>H. somni</i>	30	≥ 19	15–18	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8

CLSI har inte standardiserat etablerade gränsvärden eller odlingstekniker för bakterien *Mycoplasma bovis*. Även om patogenbelastningen av *Mycoplasma bovis* minskar efter veterinärmedicinsk behandling, kan det hända att *Mycoplasma bovis* inte avlägsnas helt från lungorna.

De enda kända mekanismerna som orsakar kloramfenikolresistens och som är kända för att ha klinisk signifikans är CAT-medierad inaktivering och resistens kopplad till återflödespumpen. Av dessa skulle endast vissa återflödespumpmedierade resistenser även kunna orsaka resistens mot florfenikol och därmed påverka användningen av florfenikol hos djur. I sällsynta fall har resistens mot målpatogener rapporterats med florfenikol med avseende på återflödespump och förekomst av *floR*-genen.

Flunixinmeglumin är ett icke-steroidalt antiinflammatoriskt läkemedel som har en smärtstillande och febernedsättande effekt.

Flunixinmeglumin är en reversibel, icke-selektiv hämmare av enzymet cyklooxygenas (både COX 1- och COX 2-formen) som hämmar omvandlingen av arakidonsyra till cykliska endoperoxider. Till följd av detta hämmas syntesen av eikosanoider, som är viktiga signalsubstanser i inflammatoriska reaktioner och orsakar feber, smärta och vävnadsinflammation. Förutom att hämma omvandlingen av arakidonsyra hämmar flunixin också produktionen av tromboxan. Tromboxan frisätts i blodkoagulationsreaktionen och har en kraftig aggregerande och kärlsammandragande effekt. Den febernedsättande effekten av flunixin beror på hämning av prostaglandin E₂-syntesen i hypotalamus. Även om flunixin inte har någon direkt effekt på endotoxiner efter att de bildats, minskar det produktionen av prostaglandiner och därmed också många reaktioner som orsakas av prostaglandiner. Prostaglandiner är en delfaktor i utvecklingen av endotoxinchock.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den rekommenderade subkutana dosen av florfenikol, 40 mg/kg, bibehöll en effektiv koncentration i plasma hos nötkreatur över MIC₉₀-värdet 1 mikrog/ml i cirka 50 timmar och över MIC₉₀-värdet 2 mikrog/ml i cirka 36 timmar. Maximal plasmakoncentration (C_{max}), cirka 9,9 mikrog/ml, uppnåddes cirka 8 timmar (T_{max}) efter administrering.

Efter subkutan administrering av den rekommenderade flunixindosen 2,2 mg/kg uppnåddes den maximala plasmakoncentrationen på 2,8 mikrog/ml efter en timme.

Florfenikol har en proteinbindning på cirka 20 % och flunixin har en proteinbindning på > 99 %. Florfenikol utsöndras i urinen till cirka 68 % och i avföringen till cirka 8 %. Flunixin utsöndras i urinen till cirka 34 % och i avföringen till cirka 57 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
N-metyl-2-pyrrolidon
Citronsyra (vattenfri)
Polyetylen glykol 300 (Makrogol 300)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 2 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Får ej frysas.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

- 100 ml och 250 ml.
- Glasampull, typ I, bromobutylpropp och aluminiumlock.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Intervet International B.V.
Wim de Körverstraat 35
NL-5831 AN Boxmeer
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23260

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.7.2010 / 6.1.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.3.2022